INSTITUTUL DE MEDICINA SI FARMACIE – IASI –

DOBRE DUMITRU

CONTRIBUTII LA STUDIUL ACLORHIDRIEI

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

CONDUCATOR STIINTIFIC
Prof. Dr. Doc. C. STRAT

IASI 1976

Scanned with OKEN Scanner

INSTITUTUL DE MEDICINA SI FARMACIE
I A S I

Dobre Dumitru

CONTRIBUTII LA STUDIUL ACLORHIDRIEI

REZUMATUL TEZEI

pentru obţinerea titlului de doctor în medicină
specialitatea medicină internă

Conducător ştiinţific:
Prof.Dr.Doc.C.STRAT

1 9 7 6

Scanned with OKEN Scanner

INTRODUCERE

Aclorhidria, expresie a insuficienţei secretorie a mucoasei gastrice lezate, din gastrita atrofică sau atrofia gastrică, a constituit o problemă mult controversată, atît din punct de vedere al originei cît şi a consecinţelor sale patogenice. Prin incidenţa destul de mare, prin interesantele probleme patogenetice pe care le ridică, cu consecinţe în practica medicală curentă, continuă să suscite încă un interes deosebit.

Afectarea enterală secundară deficitului clorhidro-secretor este dificil de explicat, avînd în vedere incidenţa mai redusă a sindromului diareic, tocmai la biermerieni - aclorhidrici patenţi. Deşi nu mai există dubii asupra implicaţiilor aclorhidriei în deficitul de stimulare pancreato-biliar şi a populării bacteriene enterale - factori patogenici majori în enteropatia aclorhidrică - nu este exclusă o coafectare comună gastro-intestinală, secundară unei aceleiaşi agresiuni exercitată difuz asupra tractusului gastro-intestinal, valabilă cel puţin pentru o parte din cazurile de enteropatie aclorhidrică. Denumirea de enteropatie paraaclorhidrică,dată de Fodor şi Dumitraşcu, vine să sublinieze, tocmai, această ipoteză patogenică foarte interesantă.

O altă problemă controversată o constituie interrelaţia : aclorhidrie-anemie sideropenică. Aclorhidria este cauza sau efectul sideropeniei ? Insuficienţa secretorie de acid clorhidric, este foarte comună la subiecţii cu anemie sideropenică, dar, aclorhidria poate fi rezultatul sideropeniei sau,tot aşa de bine, cauza dezvoltării unei anemii feriprive. Reducerea, solubilizarea şi catalizarea optimă a fierului în mediu acid, explică scăderea absorbţiei acestuia, cel puţin în condiţiile unei necesităţi de absorbţie crescută de fier. Incidenţa mare a gastritei cronice aclorhidrice ca rezultat al sideropeniei prelungite, pare să ateste rolul fierului în menţinerea normală morfo-funcţională a mucoasei gastrice, dar, ireversibilitatea modificărilor histopatologice după terapia prelungită cu fier, complică această problemă.

Gastrita cronică aclorhidrică reprezintă o stare prebiermeriană ? Secreţia factorului intrinsec de către aceeaşi celulă parietală acidosecretantă, sugerează, în mod foarte clar, rolul patogenic al gastritei atrofice în geneza anemiei Biermer - rezultat fi-

Scanned with OKEN Scanner

nal al epuizării secreţiei de factor intrinsec, de către mucoasa gastrică grav alterată. Să fie oare o simplă coincidenţă, dintre incidenţa mai mare a anemiei Biermer şi frecvenţa crescută a anemiei sideropenice la femei, susceptibile de carenţe marţiale prelungite ?

Gastrita atrofică constituie o stare precanceroasă ? Metaplazia intestinală a mucoasei gastrice reprezintă o etapă premergătoare malignizării gastrice ? Descrierea unor cancere gastrice care se dezvoltă în zona de metaplazie a mucoasei gastrice (Morson), sugerează ideea că, un stomac purtător al unei metaplazii intestinale este mai apt de a deveni canceros. In contextul acestor ipoteze, trebuie să intervenim în etapa de "preboală", în condiţiile unei simple modificări morfologice ale mucoasei gastrice fără expresie clinică?

Iată, deci, problemele care au constituit obiectul cercetării noastre, desfăşurată pe o perioadă de lo ani, în care timp am încercat să elucidăm unele aspecte ale acestor controverse.

Lucrarea cuprinde 177 pagini, împărţită în 9 capitole şi este ilustrată cu 4o tabele, 2o grafice şi 72 figuri. Materialul bibliografic consultat este constituit din 355 titluri din literatura românească şi universală.

SINTEZA BIBLIOGRAFICA

Cap.I DATE GENERALE

Insuficienţa secretorie a mucoasei gastrice este denumită diferit de autori: anaciditate, achilie, aclorhidrie, fiecare din acestea nuanţînd o anumită particularitate a deficitului secretor al mucoasei gastrice lezate. Sun, referindu-se la noţiunea de aclorhidrie, la termenologie, definirea şi clasificarea ei, conchide că orice afirmare a existenţei aclorhidriei, este în funcţie de natura şi doza excitantului utilizat, de metoda de colectare a sucului gastric, de tehnica utilizată pentru testarea prezenţei acidului clorhidric. In termenologia curentă, aclorhidria este definită prin absenţa acidului clorhidric liber în secreţia gastrică, după stimularea histaminică.

Incidenţa aclorhidriei creşte cu vîrsta, fiind maximă după 5o de ani. Christiansen ,utilizînd testul maximal cu histamină, găseşte o incidenţă de 4,7 % la sănătoşi şi de 6,4 % la pacienţii cu suferinţă digestivă. Din asocierea aclorhidriei cu alte boli, este de reţinut incidenţa ei maximă în cancerul gastric, ajungînd pînă la 8o % şi prezenţa frecventă a aclorhidriei în anemia sideropenică (4o %).

Etiopatogenia gastritei cronice aclorhidrice nu este elucidată . Factorul genetic incriminat, ar consta, de fapt, într-o susceptibilitate mai mare a mucoasei gastrice la diverşi iritanţi, întîlnindu-se mai frecvent în anumite familii. Existenţa purtătorilor de anticorpi anticelulă parietală şi a aclorhidricilor în rîndul membrilor familiilor biermerienilor, demonstrează importanţa factorului genetic în patogenia gastropatiei aclorhidrice. Factorul imunologic reprezintă elementul patogenic primordial în determinarea şi evoluţia gastritei atrofice. Rolul factorului imunologic este atît de pregnant, după Velde, încît autorul recomandă ca pacienţii cu anticorpi anticelulă parietală, să fie urmăriţi în timp şi cînd apare aclorhidria asociată cu anticorpi antifactor intrinsec, să se instituie tratament profilactic cu vitamina B12. Rolul sideropeniei în determinarea unor leziuni ale mucoasei gastrice, este susţinut de incidenţa mare a aclorhidriei în anemia sideropenică (4o %) şi prezenţa leziunilor mucoasei gastrice pînă la 7o %. Carenţa de fier prelungită, după Schearman, poate declanşa o reacţie autoimună prin formare de anticorpi antimucoasă gastrică, avînd ca rezultat modificări morfosecretorii ale mucoasei gastrice.

Substratul morfologic al aclorhidriei este reprezentat, în marea majoritate a cazurilor, de gastrita atrofică şi atrofia gastrică. Gastrita superficială se întîlneşte mai rar, fiind mai frecventă la vîrstele tinere. Există o corelaţie dintre deficitul clorhidrosecretor şi modificările histopatologice ale mucoasei gastrice. Existenţa unei aclorhidrii cu mucoasă gastrică normală este îndoielnică.

Starea precanceroasă a gastritei cronice aclorhidrice este intuită de: - apariţia cancerului gastric în anemia Biermer după mulţi ani de la instalarea tabloului hematologic; - decelarea unei aclorhidrii, stigmat al unei gastrite severe, cu mulţi ani înainte de apariţia cancerului; - incidenţa frecventă a metaplaziei intestinale în gastrita atrofică "simplă" sau cu polipoză, în gastrita biermeriană, cît şi în cancerul gastric. Conform cercetărilor lui Siurala, riscul cancerului în gastrita atrofică nebiermeriană ajunge la lo %. Dacă se aplică populaţiei generale, procentul de 28 % al gastritei atrofice din populaţia finlandeze, susţine autorul, gastrita atrofică trebuie considerată ca un factor, precanceros extrem de redutabil, impunînd o supraveghere endoscopică, radiologică şi histologică a acestor bolnavi.

Scanned with OKEN Scanner

Starea prebiermeriană a gastritei atrofice este sugerată de existenţa unei scăderi a secreţiei factorului intrinsec, care se traduce printr-o reducere a absorbţiei vitaminei B12, ce poate fi întîlnită pînă la 3o % din cazuri. Paralel cu instalarea aclorhidriei, ca un rezultat al reducerii sau dispariţiei celulelor parietale, în cursul procesului evolutiv al gastritei, apare şi o scădere a secreţiei factorului intrinsec, care succede reducerii secreţiei clorhidrice. In acest context, după Siurala şi Wood, ar trebui să considerăm gastrita atrofică ca o anemie Biermer potenţială.

Cap.II INTERRELATIA ACLORHIDRIE-ANEMIE SIDEROPENICA

Aclorhidria nu poate fi considerată ca bază unică explicativă a anemiei sideropenice, ea nefiind, foarte probabil, decît unul din factorii care duce la tulburarea absorbţiei fierului.

Absorbţia fierului ionic nu este diminuată în aclorhidrie, dar se situează la limita inferioară a normalului, în comparaţie cu anemia sideropenică posthemoragică cu normoclorhidrie, în care absorbţia de fier este foarte crescută. Absorbţia fierului alimentar, prezentîndu-se sub formă de produse organice complexe, se face diferit la normoclorhidrici, faţă de aclorhidrici. De ce însă, nu toţi aclorhidricii fac anemie, se explică prin aportul mare de fier din alimente faţă de necesarul zilnic, şi numai cînd pierderile de fier sînt crescute, absorbţia fiind mai redusă la aclorhidrici, se instalează anemia. Pepsina, cu activitate optimă în mediu acid, desface fierul din proteine, creşte proprietăţile reductoare ale proteinelor prin eliberarea grupărilor sulfhidrice, mărind astfel concentraţia aminoacizilor în duoden şi jejunul superior, a căror rol în formarea complexului absorbtiv este bine cunoscut.

Asocierea dintre anemia sideropenică şi gastrita atrofică ridică două probleme, mult controversate în literatură. Modificările mucoasei gastrice sînt un rezultat al sideropeniei, aşa după cum susţine Davidson, Badenoch şi Marksom, şi a doua problemă că modificările mucoasei gastrice sînt primitive şi în mod secundar aclorhidria produce anemia, prin tulburarea absorbţiei fierului. Modificările mucoasei gastrice din anemia sideropenică se datoresc unor suferinţe a sistemului enzimatic oxidativ siderodependent, determinînd în timp modificări morfosecretorii ale mucoasei gastrice.

Badenoch, crede că munoasa gastrică lezată, se ameliorează chiar după o cură prelungită cu fier. Delamore obţine, după terapie cu fier, numai reapariţia secreţiei de acid clorhidric,fără influenţarea modificării morfologice a mucoasei gastrice.

Scanned with OKEN Scanner

Cap.III ENTEROPATIA ACLORHIDRICA

Factorii patogenici principali care intervin în sindromul diareic din aclorhidrie sînt: - diminuarea secreţiei de pepsinogen cu deficit în digestia peptică; - insuficienţa secreţiei pancreato-biliară, ca un rezultat al deficitului stimulator acid; - insuficienţa enzimatică enterală; - popularea bacteriană intestinală. Popularea bacteriană reprezintă factorul patogenic major în declanşarea şi întreţinerea enteropatiei aclorhidrice. Acţiunea patogenică a florei microbiene se poate rezuma, după Frazer, la: - acţiunea asupra conţinutului intestinal prin perturbarea parametrilor optimi ai activităţii enzimatice şi alterarea produselor care efectuează digestia; - asupra peretelui intestinal şi - efecte generale asupra organismului prin consum de factori biotrofici (vit.B12, acid folic, aminoacizi, lipide, hidrocarbonate). Acţiunea florei microbiene asupra peretelui intestinal determină un cerc vicios, care întreţine procesul patogenic al enteropatiei aclorhidrice. Astfel, leziunile mucoasei jejunale perturbă activitatea enzimatică, realizîndu-se o tulburare a digestiei şi absorbţiei, un deficit de aminoacizi şi vitamine, care accentuează leziunile mucoasei jejunale, scade în acelaşi timp capacitatea de autoapărare faţă de agenţii patogeni, exacerbîndu-se, astfel, acţiunea agresivă a florei microbiene enterale. Tipul lezional dominant în enteropatia aclorhidrică este reprezentat de jejunită, caracterizat prin deformare vilozitară, infiltrat limfoplasmocitar în stroma vilozitară şi interglandulară, fenomene de congestie şi edem, fibroză a corionului, leziuni ale epiteliului de suprafaţă şi hiperplazia celulelor caliciforme. La aceste leziuni se poate asocia, uneori, o hiperplazie glandulară compensatorie sau, mai rar, o hipoadenie. Factorii care generează reacţia inflamatorie nu sînt bine precizaţi. Un fapt sigur este că, nu există o suprapunere dintre popularea bacteriană jejunală şi inflamaţia mucoasei; aceasta întîlnindu-se în 30-40 % din cazuri, în timp ce, popularea bacteriană ajunge la 98 %.

Scanned with OKEN Scanner

Cap.IV INCIDENTA ACLORHIDRIEI

Incidenţa aclorhidriei diferă de la autor la autor, în funcţie de tehnica utilizată pentru explorarea secreţiei gastrice, procentul aclorhidricilor reducîndu-se pe măsura utilizării unor excitanţi mai puternici, capabili să producă o secreţie maximală a masei celulare parietale acidosecretante. Astfel, în timp ce Vanzant, prin utilizarea prînzului Ewald, găseşte o incidenţă de 1o,8 %, Christiansen,utilizînd testul maximal cu histamină, notează o incidenţă de numai 4,7 %. In cercetarea noastră ne-am propus verificarea incidenţei aclorhidriei la pacienţii cu suferinţă digestivă.

Material şi metodă. Am cercetat secreţia gastrică, utilizînd testul cu histamină la 4537 bolnavi internaţi în Clinica I-a Medicală în perioada 1965-1974. La 2278 bolnavi explorarea secreţiei s-a făcut prin test histaminic submaximal (Lambling) şi la 2259 am utilizat testul maximal (Kay .

Rezultate şi discuţii. La grupul de pacienţi explorat prin tes l histaminic submaximal, am găsit o incidenţă de 9,7 %,iar la grupul la care am utilizat testul maximal, incidenţa a fost de 6,5 %. Datele noastre sînt apropiate de cele ale lui Grossman care găseşte o incidenţă de 7 %, utilizînd ca excitant histalogul şi de ale lui Christiansen (6,4 %), care, explorează secreţia gastrică prin test maximal la histamină la pacienţi de asemenea cu suferinţă digestivă. Cercetarea aclorhidriei pe grupe de vîrstă ne-a relevat o creştere progresivă a incidenţei odată cu virsta, fiind de numai 3,3 % la grupa de 16-3o ani şi ajungînd la 34,4 % la grupa de vîrstă de peste 7o de ani(tabel I)

Tabel I

Incidenţa aclorhidriei la test cu histamină,în raport cu vîrsta

Grupa de vîrstă	Nr.cazuri explorate	Nr.cazuri aclorhidrie	Incidenţa %
16 - 3o ani	1481	44	3,3
3o - 4o	1212	62	5,1
4o - 5o	1o78	119	11,5
5o - 6o	1244	182	14,6
6o - 7o	42o	144	29,o
7o +	1o2	35	34,4

Incidenţa crescută a aclorhidriilor după vîrsta de 5o ani este menţionată şi de Siurala şi Christiansen.

Din asocierea aclorhidriei cu alte boli este de reţinut o incidenţă maximă în cancerul gastric (79 %) şi prezenţa aclorhidriei în anemia sideropenică posthemoragică (41 %). Si alţi autori notează, de asemenea, în cercetările lor o incidenţă mare a aclorhidriei în cancerul gastric - Pollard 69 %, Hitchock 86 %. Incidenţa crescută a aclorhidriei în cancerul gastric atrage atenţia asupra potenţialului carcinogen al gastritei atrofice aclorhidrice, iar asocierea frecventă cu anemia sideropenică confirmă interrelaţia patogenică sideropenie-aclorhidrie. Witts, referindu-se la relaţia sideropenie-aclorhidrie, afirmă că anemia sideropenică poate fi un stadiu în evoluţia gastritei cronice, care, în final, poate ajunge la anemie Biermer.

Cap.V MORFOLOGIA MUCOASEI GASTRICE IN ACLORHIDRIE

Existenţa unei aclorhidrii cu celulă parietală normală constituie o excepţie. Ylvisaker susţine, totuşi, că în 15 % din cazurile de aclorhidrie a întîlnit un aspect histologic normal, dar, aceste celule parietale, aparent normale, pot avea după Glass, leziuni grave ultrastructurale sau modificări enzimatice, care explică reducerea secreţiei clorhidrice. Marea majoritate a autorilor susţin existenţa unor modificări histologice importante ale mucoasei gastrice; gastrita atrofică fiind aspectul cel mai frecvent întîlnit. In cercetarea noastră am utilizat clasificarea lui Motteram - gastrită superficială, atrofică şi atrofie gastrică - adoptată de numeroşi alţi autori, care, ni se pare cea mai cuprinzătoare, avînd drept criteriu modificările parenchimatoase ale mucoasei gastrice.

Material şi metodă. Cercetarea noastră se referă la 443 aclorhidrici, la test maximal cu histamină, la care am efectuat endobiopsii gastrice din mucoasa fundică şi antro-pilorică, utilizînd o sondă model Wood-Tomenius (modificată). Avînd în vedere variabilitatea procesului morfologic, în cursul gastritei, am făcut biopsii multiloculare prelevînd 2-5 fragmente de mucoasă în cursul aceluiaşi timp bioptic. Fragmentele prelevate au fost fixate în soluţie Carnois. Coloraţiile histologice le-am efectuat cu hematoxilin-eozină, Van-Gieson, Gömöri, PAS. Morfologia mucoasei gastrice am studiat-o în diferitele forme evolutive ale aclorhidriei: asimptomatică, cu anemie sideropenică, cu enteropatie şi în anemia Biermer.

Rezultate şi discuţii. Examenul histopatologic al fragmentelor prelevate de la cei 443 aclorhidrici biopsiaţi, relevă următoarea incidenţă a gastritei: - gastrita superficială 141

cazuri (33 %) ,-gastrita atrofică 284 (64 %); - atrofia mucoasei gastrice în 14 cazuri (3 %). Metaplazia intestinală a mucoasei gastrice - proces regenerativ patologic al mucoasei - am întîlnit-o numai în gastrita atrofică şi atrofia gastrică în 54 de cazuri (12 %). Aspectul normal al mucoasei nu l-am întîlnit nici odată. Datele cercetării noastre sînt apropiate de cele ale lui Heinkel şi Henning (cu excepţia aspectului normal al mucoasei,pe care nu l-am întîlnit) care utilizînd testul submaximal la histamină, întîlnesc gastrita superficială în 21 %, gastrita atrofică şi atrofia gastrică în 7o % , şi aspect normal al mucoasei în 9%. Din analiza datelor noastre, rezultă o corelaţie dintre aclorhidrie şi aspectul histopatologic al mucoasei, modificările morfologice fiind prezente în toate cazurile de aclorhidrie. La aceeaşi concluzie ajunge şi Wood, care, găseşte gastrita superficială în hipoclorhidrie şi aclorhidrie, iar gastrita atrofică numai în aclorhidrie. Metaplazia intestinală a mucoasei gastrice prezintă o incidenţă maximă în atrofia gastrică (78 %), aceasta dezvoltîndu-se totdeauna pe o mucoasă grav alterată, după cum susţine şi Wal r, Siurala, Chiao. Corelarea aspectului histopatologic al formelor de gastrită cu vîrsta şi sexul ne relevă o incidenţă mai mare a gastritei atrofice la femei (68 %) faţă de 51 % la bărbaţi. Această predominanţă a gastritei atrofice la femei s-ar putea să fie exagerată dat fiind selecţia cazurilor.Avînd în vedere, însă, frecvenţa mai mare a anemiei sideropenice la femei, asocierea acesteia cu aclorhidria în 41 %, a interdependenţei patogenice anemie sideropenică-aclorhidrie, credem că incidenţa mai mare a gastritei atrofice la femei, reprezintă o realitate. De altfel frecvenţa mai mare a anemiei Biermer la femei (din 69 cazuri, 42 sînt femei) pare să nu fie întîmplătoare, avînd în vedere potenţialul biermerian al gastritei atrofice. Corelarea aspectului histopatologic al mucoasei gastrice cu formele clinice evolutive ale aclorhidriei, relevă o predominanţă a gastritei superficiale în aclorhidria asimptomatică (54 %) faţă de 46 % a gastritei atrofice, şi absenţa atrofiei gastrice, şi o incidenţă crescută a gastritei atrofice în aclorhidria cu anemie sideropenică sau cu enteropatie (65 % şi respectiv 72%).In anemia Biermer am întîlnit gastrita atrofică sau atrofia gastrică în toate cazurile, metaplazia intestinală a mucoasei gastrice fiind prezentă în 38 %.

Scanned with OKEN Scanner

Cap.VI GASTRITA ATROFICA ACLORHIDRICA SI CANCERUL GASTRIC

Relaţia etiopatogenică dintre gastrita atrofică şi cancerul gastric, intuită de incidenţa mare a cancerului gastric în anemia pernicioasă şi în gastrita atrofică, de incidenţa crescută a aclorhidriei şi a metaplaziei intestinale a mucoasei gastrice, în cancerul gastric, a constituit obiectul cercetării a numeroşi autori (Bockus,Siurala,Schindler,Walker,Hitchock,Berksôn,Findley).

Material şi metodă. In vederea stabilirii unei filiaţiuni patogenice, între gastrita atrofică "simplă", gastrita biermeriană şi cancerul gastric, ne-am propus cercetarea problemei sub mai multe aspecte: 1.cercetarea incidenţei cancerului gastric la membrii familiilor aclorhidricilor şi biermerienilor (aclorhidrie cu gastrită superficială 145 cazuri, cu gastrită atrofică 284, 97 de anemii Biermer, 18 gastrite atrofice cu polipoză şi 39 cancere gastrice); 2.cercetarea aclorhidriei în cancerul gastric (86 cazuri) utilizînd test maximal sau submaximal cu histamină; 3.metaplazia mucoasei gastrice am studiat-o în 284 gastrite atrofice, 69 anemii Biermer, 18 gastrite atrofice cu polipoză şi 39 cancere gastrice; 4.incidenţa cancerului gastric în gastrita atrofică şi în anemia Biermer am cercetat-o prin urmărirea pe o perioadă de 5-8 ani a 111 gastrite atrofice şi 97 anemii Biermer pe o perioadă de 5-15 ani, prin examene radiologice efectuate la 1-2 ani.

Rezultate şi discuţii. Cercetarea incidenţei cancerului gastric în rîndul familiilor aclorhidricilor şi biermerienilor, ne-a relevat o incidenţă de 3,4 % în aclorhidria cu gastrită superficială, 5 % în aclorhidria cu gastrită atrofică şi 13,4 % în anemia Biermer.

Conner notează aclorhidria în rîndul familiilor biermerienilor în 25 %, iar Kaplan menţionează o incidenţă de 4 ori mai mare a cancerului gastric, faţă de grupul martor. Shimkin consideră cancerul ca o boală a celulei, care este transmisă descendenţilor pe care-i predispune la această boală, iar Heston susţine că factorul genetic determină o susceptibilitate mai mare pentru cancer în condiţiile unor factori cancerogenetici foarte variaţi (virus,hormoni,agenţi fizici,chimici).

Cercetarea aclorhidriei în cancerul gastric ne-a relevat o incidenţă de 79 %. Datele noastre sînt apropiate de ale lui Hitchock care pe un studiu a 1152 cancere gastrice găseşte aclorhidria în 87 %. Comfort menţionează 277 cazuri de cancere gastrice care au fost diagnosticate cu aclorhidrie, cu 2 sau mai mulţi ani înaintea depistării cancerului.

Scanned with OKEN Scanner

Incidenţa metaplaziei intestinale a mucoasei gastrice în gastrita atrofică simplă sau cu polipoză, în anemia Biermer şi cancerul gastric este redată în tabelul II din care reiese o incidenţă destul de mare a metaplaziei intestinale a mucoasei gastrice, în anemia Biermer (39 %), în gastrita atrofică cu polipoză (44 %) şi în cancerul gastric (38 %).

Tabel II

Incidenţa metaplaziei mucoasei gastrice în gastrita atrofică simplă şi complicată

Tipul gastritei	Nr.cazuri	Nr.cazuri metaplazie	%
Gastrita atrofică	284	43	15
Anemia Biermer	69	27	39
Gastrita atrofică cu polipoză	18	8	44
Cancer gastric	39	15	38

Frecvenţa crescută a metaplaziei mucoasei gastrice în gastrita atrofică şi mai ales în anemia Biermer şi asocierea metaplaziei în cancerul gastric (38 %), apariţia cancerului pe fondul unei gastrite atrofice cu metaplazie, sau în anemia Biermer sînt dovezi pentru susţinerea filiaţiunii : metaplazie intestinală-cancer gastric. Morson, notează în observaţiile sale, 3 cazuri de cancere gastrice, în care trecerea de la mucoasa metaplaziată la cancer, în diferitele ei etape celulare către malignizare, poate fi perfect urmărită. Din concluziile autorului, s-ar putea avansa ideea că metaplazia intestinală reprezintă un teren optim pentru carcinogeneză.

Incidenţa cancerului gastric şi a polipozei gastrice în gastrita atrofică şi anemia Biermer este redată în tabelul III, din care reiese o incidenţă a cancerului gastric în gastrita atrofică în 3 cazuri (2,5 %) şi în 9 cazuri (9,2 %) în anemia Biermer.

Tabel III

Incidenţa apariţiei tumorilor gastrice în gastrita atrofică şi anemia pernicioasă în cursul unei urmăriri îndelungate(5-15 ani)

Tipul gastritei	Nr. caz.	Cancer gastric	%	Polipoză gastrică	%
Gastrita atrofică "simplă"	119	3	2,5	5	4
Anemia Biermer	97	9	9,2	6	7

Perioada de timp de la stabilirea diagnosticului de anemie Biermer şi pînă la depistarea cancerului gastric a variat între 4-2o ani, cu o medie de 8 ani şi 6 luni. Nu am găsit o relaţie între vîrsta la care se depistează anemia Biermer şi malignizare, cancerul

gastric fiind întîlnit la o anemie Biermer depistată la 3o de ani sau în alt caz la 62 de ani. De asemenea nu putem afirma vreo re- e între malignizare şi continuarea corectă a tratamentului cu vitamină B12 sau nerespectarea lui, cancerul gastric fiind surprins în ambele situaţii. Siurala urmărind un grup de 116 gastrite atrofice pe o perioadă de 1o-15 ani, surprinde apariţia cancerului gastric în 9 cazuri (8 %). Starea precanceroasă a anemiei Biermer este atestată de cercetările a numeroşi autori, printre care citäm: Pollard care găseşte o incidenţă de 12 ori mai mare a cancerului gastric în anemia Biermer, Hitchock care notează o incidenţă de 22 ori mai mare a cancerului gastric la biermerieni, Riegler, Chiurco, Chanarin care găsesc o incidenţă a cancerului gastric ın anemia Biermer de 6 %, 11 % şi 6,5 % . Mecanismul intim al malignizării în gastrita atrofică simplă sau în gastrita biermeriană este necunoscut. Siurala susţine că metaplazia intestinală a mucoasei gastrice, îi alterează funcţia normală, scăzîndu-i rezistenţa la agresiune ex- sau endogenă. Rubin, la rîndul său, consideră că proprietăţile absorbtive ale mucoasei gastrice metaplaziate, ar supune-o la riscul îndelungat faţă de unele substanţe carcinogene.

Cap.VII ANEMIA SIDEROPENICA SI GASTRITA CRONICA ACLORHIDRICA

Aclorhidria este cauza sau efectul anemiei ? Incidenţa mare a aclorhidriei în anemia sideropenică (4o %, Witts), asocierea frecventă a leziunilor de mucoasă gastrică (de la gastrită superficială la atrofie gastrică), sînt argumente în susţinerea existenţei interrelaţiei patogenice: aclorhidrie-sideropenie.Problema interdependenţei dintre aclorhidrie şi anemie sideropenică - dacă aclorhidria este primitivă şi anemia feriprivă secundară sau dacă modificările morfosecretorii ale mucoasei gastrice sînt secundare unei sideropenii prelungite - este încă neelucidată.

Material şi metodă. In cercetarea noastră am abordat această problemă sub două aspecte principale: anemia sideropenică din aclorhidrie şi modificările morfosecretorii ale mucoasei gastrice în anemia sideropenică. Astfel, am studiat un număr de 71 anemii sideropenice (hemoglobina sub 12 g, sideremia sub 7o gama, capacitatea totală de saturare a siderofilinei - CTSS - peste 35o gama şi sideroblaştii sub 5 %), cu aclorhidrie la test maximal cu histamină, la care am exclus o cauză ce ar fi putut duce la instalarea anemiei (hemoragii de diferite cauze,carenţă de aport, sindrom de malabsorbţie), aclorhidria rămînînd ca unica explicaţie a anemiei.

Scanned with OKEN Scanner

Se cercetează la acest grup: număr hematii, Hb, hematocrit, concentraţia eritrocitară medie a Hb (CEH), curba Price Jones, sideremia, CTSS, sideroblaştii şi biopsia mucoasei gastrice. In a doua parte a cercetării, am explorat secreţia gastrică în 297 anemii sideropenice, de diverse etiologii, şi aspectul histopatologic al mucoasei gastrice în 113 anemii sideropenice posthemoragice cu sau fără modificare a secreţiei gastrice. Influenţa terapiei marţiale asupra modificărilor morfosecretorii ale mucoasei, în anemia sideropenică am urmărit-o pe 28 de anemii, pe o perioadă de 5 ani, prin explorarea secreţiei gastrice şi a biopsiei de mucoasă gastrică.

Rezultate şi discuţii. Incidenţa anemiei sideropenice la aclorhidrici - la care nu am depistat o cauză a carenţei de fier, aclorhidria rămînînd ca unica etiologie - este de 12 % în predominanţă la femei (9o %). Analiza datelor clinice şi hematologice relevă o frecvenţă mai mare a anemiei după 5o de ani, prezenţa glositei în 25 %, a koilonichiei în 38 %, sideroblaştii sub 5 % în 38 % şi absenţa acestora în 62 %. Analiza celorlalţi parametri hematologici, relevă puţine cazuri cu anemie şi hiposideremie severă. Din studiul aspectului histopatologic al mucoasei gastrice, reiese o predominanţă a gastritei atrofice (65 %) ; gastrita superficială fiind prezentă în 28 % , iar metaplazia intestinală a mucoasei gastrice numai în 7 %.

Cercetarea modificărilor morfosecretorii ale mucoasei gastrice în anemia sideropenică posthemoragică, arată prezenţa aclorhidriei în 43 %, a gastritei atrofice în 26 %, a gastritei superficiale în 36 % şi aspect normal al mucoasei în 38 %.

Evoluţia modificărilor morfosecretorii ale mucoasei gastrice în anemia sideropenică, urmărită pe 28 de cazuri, timp de 5 ani, relevă, în general, că modificările morfosecretorii, odată instalate, rămîn ireversibile în pofida terapiei cu fier. In cazurile noastre am notat ameliorarea secreţiei gastrice în 4 cazuri şi aspectului histopatologic numai în 2 cazuri, deşi 23 din anemii s-au redresat sau ameliorat. Sintetizînd, reiese că 12% din aclorhidrici prezintă o anemie legată de absenţa ClH. Admiţînd concepţia lui Iacobs şi Cook privind rolul ClH în absorbţia fierului, originea aclorhidrică a acestei anemii pare foarte probabilă. Reiese, de asemenea, din cercetarea noastră, că există două tipuri de anemii sideropenice cu aclorhidrie. O primă formă mult mai frecventă, anemia sideropenică posthemo-

Scanned with OKEN Scanner

ragică şi a doua formă de origine aclorhidrică. Existenţa acestor două forme de anemie sideropenică, cu etiologie aparent diferită, ridică ipoteza determinării acestora prin mecanisme patogenice variate. In prima formă, sideropenia prelungită determină o suferinţă a sistemului enzimatic oxidativ siderodependent, avînd ca rezultat final aclorhidria şi a doua formă de anemie, mai rară, datorată, foarte probabil, unui mecanism patogenic imunologic, cu determinare genetică, care duce la modificări morfofuncţionale ale mucoasei gastrice cu repercursiuni în absorbţia fierului, precipitînd instalarea anemiei,în condiţiile unei necesităţi crescute de fier. In ceea ce priveşte reversibilitatea modificărilor morfosecretorii ale mucoasei gastrice sub influenţa terapiei marţiale, ne putem ralia concepţiei lui Siurala, Heinkel, Ikkala, conform căreia procesul gastritic, odată instalat, persistă sau evoluează, reversibilitatea morfologică constituind o raritate.

Cap.VIII STAREA PREBIERMERIANA A GASTRITEI ATROFICE ACLORHIDRICE

Secreţia factorului intrinsec de către aceeaşi celulă parietală acidosecretantă, sugerează relaţia patogenică dintre gastrita atrofică - substratul morfologic obişnuit al aclorhidriei - şi anemia pernicioasă. Existenţa unor cazuri de anemie Biermer latentă în rîndul aclorhidricilor, semnalată încă de Faber şi Witts şi mai recent de Callender, Beveridge şi Dagg, constituie un argument important în favoarea stării prebiermeriene a gastritei atrofice.

Material şi metodă. Studiul nostru cuprinde 45 aclorhidrii (23 gastrite atrofice, 8 atrofii gastrice, 14 aclorhidrii cu gastrită superficială) şi 21 anemii Biermer, la care am efectuat testul Schilling şi testul Glass. Radioactivitatea urinară a fost urmărită la 8, 16, 24 h, după administrarea vitaminei B12 radioactive, iar determinarea fixării hepatice a vitaminei B12 prin investigarea radioactivităţii hepatice la 4, 6, 24 h. Rezultatele cercetării absorbţiei vitaminei B12, prin testul Schilling, este redat în tabelul IV, din care reiese că există o corelaţie între stadiul evolutiv al gastritei şi absorbţia vitaminei B12. Astfel, în anemia Biermer am găsit o scădere a absorbţiei vitaminei B12, în toate cazurile, testul Schilling fiind sub 5 %. In aclorhidria nebiermeriană ab-

Scanned with OKEN Scanner

sorbţia vitaminei B12 este în general scăzută, corelîndu-se cu stadiile evolutive ale procesului gastritic.

Tabel IV

Testul Schilling în anemia Biermer şi gastrita cronică aclorhidrică

Tipul de gastrită	Nr. cazuri	Eliminare urinară a $Co^{58}B12$ %						
		0-5	6-1o	11-15	16-2o	21-25	26-3o	Medie
Anemie Biermer	21	21	-	-	-	-	-	2,8
Atrofia mucoasei gastrice	8	2	6	-	-	-	-	6,85
Gastrită atrofică	23	2	1o	8	3	-	-	1o,5
Gastrită superficială	14	-	-	3	4	4	3	19,3

Astfel, în timp ce în gastrita superficială există o absorbţie satisfăcătoare(între 11-3o %) , în atrofia gastrică testul Schilling este patologic în toate cazurile, iar în gastrita atrofi ă absorbţia este mult scăzută (testul Schilling fiind sub 1o % în 12 cazuri şi între 1o-15 % în alte 8 cazuri). In ansamblu, rezultă că din cele 45 cazuri de aclorhidrie, la care s-a investigat absorbţia vitaminei B12, 14 prezintă un test Schilling patologic (sub 8 %), reprezentînd 31 % din totalul aclorhidriilor nebiermeriene explorate. Cercetarea comparativă a absorbţiei vitaminei B12, urmărind fixarea hepatică a Co^{58} vitamina B12, prin testul Glass, la acelaşi grup de bolnavi, ne-a relevat, de asemenea, scăderea absorbţiei vitaminei B12, în corelaţie directă cu gradul leziunilor mucoasei gastrice. Astfel, în 8 cazuri de atrofie gastrică nebiermeriană şi 7 cazuri de gastrită atrofică, testul Glass se situează sub 3oo impulsuri/minut şi peste 3oo impulsuri/minut în restul cazurilor de gastrită atrofică şi în gastrita superficială. După Siurala şi Wood, anemia pernicioasă este rezultatul final al procesului degenerativ cronic progresiv al mucoasei gastrice, cu scăderea consecutivă a secreţiei de factor intrinsec. Hippe, admite în etiopatogenia anemiei Biermer două ipoteze: că anemia pernicioasă reprezintă stadiul final al procesului evolutiv al gastritei atrofice şi a doua, posibilitatea ca anemia Biermer să fie rezultatul interacţiunii unei determinări genetice, cu leziuni ale mucoasei gastrice.Glass dozînd factorul intrinsec,în sucul gastric, la aclorhidrici găseş-

te o scădere a secreţiei factorului intrinsec, notînd o medie de 5 ug , în comparaţie cu 23 ug la grupul martor de normoclor-[illegible]ici. Dat fiind reducerea progresivă a secreţiei factorului intrinsec în cursul procesului evolutiv al gastritei atrofice,ar trebui, după Siurala şi Wood, să considerăm gastrita atrofică "simplă" ca o anemie Biermer potenţială; datele cercetării noastre ne permit să subscriem la această ipoteză. După Hawkins este necunoscut încă, dacă gastrita atrofică este un stadiu precoce al atrofiei gastrice (aspect cvasiconstant în anemia Biermer), sau reprezintă o entitate separată cu etiologie diferită.Este neclar, de asemenea, pentru Davidson, de ce întîlnim gastrită atrofică sau atrofie gastrică la pacienţi asimptomatici şi în acelaşi timp, aceeaşi gastrită atrofică sau atrofie gastrică se însoţeşte de anemie sideropenică sau anemie Biermer.

Cap.IX ENTEROPATIA ACLORHIDRICA

Una din afecţiunile controversate ale patologiei enterale o constituie enteropatia aclorhidrică. Incidenţa ei, relativ redusă în rîndul aclorhidricilor (lo % Bockus), a sugerat ipoteza că aclorhidria nu ar fi cauza sindromului diareic şi că ar fi vorba de o coafectare gastro-enterală secundară unei afecţiuni anterioare, exercitată difuz asupra tractusului gastrointestinal. Dintre factorii patogenici incriminaţi în mecanismul de producere al enteropatiei aclorhidrice - scăderea activităţii proteolitice gastrice, tulburarea ritmului de evacuare gastrică, insuficienţa pancreatică funcţională, insuficienţa enzimosecretorie enterală - popularea bacteriană, secundară dispariţiei barierei acide gastrice, reprezintă factorul patogenic major care intervine în mecanismul complex al enteropatiei aclorhidrice.

Material şi metodă. Studiul tabloului clinic cuprinde 189 aclorhidrici, din care 119 cu sindrom diareic şi 7o cu sindrom dispeptic gastric selecţionaţi din 586 aclorhidrici şi 69 anemii Biermer. Dozarea lipidelor fecale am efectuat-o după metoda Kamer, la 27 aclorhidrici cu sindrom diareic. Absorbţia am cercetat-o prin testul cu D-xiloză în 18 cazuri şi testul Schilling în 37. Exudaţia proteică a fost investigată în 72 cazuri. Examenul radiologic al intestinului subţire, prin metoda prînzului unic cu priză redusă,l-am efectuat în 32 cazuri. Am explorat flora microbiană salivară şi gastrică în 3o de cazuri, flora jejunală în llo aclorhidrii cu sindrom diareic şi în 18 aclorhidrii compensate. Tehnica de recoltare a fost cea a son-

Scanned with OKEN Scanner

dajului simplu pentru flora microbiană gastrică şi cea a sondadajului protejat pentru flora enterală, utilizînd sonda de biopsie intestinală care permite în acelaşi timp recoltarea în mod steril de suc jejunal. Biopsia intestinală etajată am efectuat-o la 147 aclorhidrici (11o cu sindrom diareic, 2o aclorhidrii compensate şi 17 anemii Biermer), utilizînd o sondă tip Henning(1959) modificată de Dunitraşcu(1961), care asigură multiplicitatea secţiunilor de mucoasă.

Rezultat şi discuţii. Sindromul diareic l-am întîlnit în 2o %, sindromul dispeptic gastric în 12 %, glosita eritematoasă şi cheilozis-ul în 4,3, şi anemia sideropenică asociată în 5,6%. Demole şi Frumusan susţin că enteropatia la aclorhidrici este frecventă şi adesea ignorată. Strasser menţionează sindromul diareic în 15-3o % din cazuri. Sindromul diareic este heterogen, inegal ca amplitudine şi frecvenţă. Marea majoritate a aclorhidricilor au prezentat 2-4 scaune, cu perioade de exacerbare şi remisiune. Numărul bolnavilor cu scaune frecvente (6-8/zi) este redus (12 cazuri). Tulburările de scaun din anemia Biermer prezintă o incidenţă mai redusă (11 %) şi se remit după instituirea tratamentului cu vitamină B12. Din examenul coprologic reţinem frecvenţa fibrelor musculare nedigerate, care este aşa de caracteristică,pentru Bouvry, încît existenţa unui asemenea aspect impune investigarea secreţiei gastrice. Dozarea lipidelor fecale,ne-a relevat valori între 5-7 g %, în 14 %, şi între 7-11 g în 4 %. Testul cu xiloză nu a evidenţiat existenţa unei malabsorbţii semnificative de glucide. Testul Schilling a fost net patologic în 1o,8 % şi s-a situat la limită (excreţia urinară a vit.B12, 6 % -1o %) în 19 % din cazuri. Exudaţia proteică a depăşit valoarea normală de o,3o g %, situîndu-se între o,3o-o,72 în aclorhidria compensată şi între o,48-o,78 cu o medie de o,53 g % în aclorhidria cu sindrom diareic. Examenul radiologic ne-a relevat accelerarea jejuno-ileală globală în 5o % din cazuri (aspectul cel mai caracteristic) şi accelerarea jejunală proximală în 16 cazuri. Din examenul radiologic intestinal al aclorhidricilor, am reţinut că aclorhidria nu trebuie acceptată drept cauza unui sindrom diareic, decît după ce, printr-un examen minuţios radiologic s-a exclus o altă cauză.

Explorarea florei microbiene. Cercetarea florei microbiene salivare şi gastrice ne-a relevat cam aceiaşi germeni, dar cu o incidenţă mai redusă în sucul gastric. Germenii cel mai

frecvent întîlniţi sînt: streptococul, lactobacilul, enterococul, E.coli. Am remarcat asocierea frecventă a unor germeni (enterococ, E.coli, streptococ), atît în salivă cît şi în sucul gastric. Densitatea florei microbiene gastrice la aclorhidrici este mult mai mare, după cum reiese din tabelul V; numărul de germeni între 10^3-10^9 fiind prezent în 80 %, faţă de numai 10 % la normoclorhidrici.

Tabel V

Densitatea germenilor din sucul gastric la normo- şi aclorhidrici

Nr.germenilor ml/suc gastric	Normoclorhidrie		Aclorhidrie	
	Nr.cazuri	%	Nr.cazuri	%
0 - 10^3	27	90	1	3
10^3- 10^9	3	10	24	80
peste 10^9	-	-	5	17

Studiul florei microbiene jejunale în enteropatia aclorhidrică ne-a relevat o varietate mare de germeni; cei mai frecvent întîlniţi sînt: E.coli, enterococ, streptococ, enterobacter. Mai rar am întîlnit streptococul viridans, proteus, stafilococul auriu, lactobacilul, candida albicans şi piocianicul. De menţionat patogeneitatea deosebită a unor germeni: stafilococul auriu, piocianic. Prezenţa izolată a germenilor am notat-o în 31 % din cazuri (E.coli, enterococ, streptococ, proteus, stafilococ auriu); în rest am notat asocierea a doi sau mai mulţi germeni. Densitatea florei microbiene jejunale este redată în tabelul VI, din care reiese un număr de germeni crescut net, la aclorhidrici cu sindrom diareic, prezentînd o densitate între 10^4-10^{10} în 93% din cazuri, faţă de normoclorhidrici unde jejunul este practic steril în 70% (cu o densitate microbiană foarte săracă, între 10-10^4)

Tabel VI

Populareа microbiană jejunală în aclorhidrie

Forma clinică	Nr. cazuri	Densitatea florei microbiene jejunale							
		0		0-10^4		10^4-10^7		10^7-10^{10}	
		Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
Aclorhidrie cu diaree	112	-	-	8	7	26	31	78	62
Aclorhidrie fără diaree	18	-	-	3	17	11	61	4	22
Normoclorhidrie fără diaree	20	6	30	8	40	6	30	-	-

Populareа microbiană enterală este secundară unei infestări descendente buco-faringiene, prin dispariţia barierei acide gastrice

contrar concepţiei mai vechi privitoare la ascensiunea retrogradă a florei colice. Corelaţia dintre popularea bacteriană şi modificările histopatologice ale mucoasei jejunale este redată în tabelul VII, din care reiese că există, în general, o relaţie directă între intensitatea populării bacteriene şi aspectul lezional al mucoasei jejunale.

Tabel VII

Corelaţia dintre flora microbiană jejunală şi modificările histopatologice ale mucoasei jejunale (llo cazuri)

Modificările mucoasei jejunale	Nr. cazuri	Floră microbiană 10^4-10^7/ml		10^7-10^{10}/ml	
		Nr.	%	Nr.	%
Mucoasă normală	39	31	78	8	22
Hiperplazia cel.calicif.	13	6	46	7	54
Jejunită superficială	2o	13	65	7	35
Jejunită difuză	22	6	27	16	73
Jejunită interstiţială	12	3	25	9	75
Atrofie parţială	4	-	-	4	1oo

Acţiunea patogenică a florei microbiene este cpmplexă. Acţiunea toxicoinflamatorie locală, deşi inconstantă, este demonstrată prin prezenţa leziunilor mucoasei jejunale, cît şi prin efectul spectacular al antibioterapiei asupra modificărilor inflamatorii. Dismicrobismul intestinal, prin leziunile mucoasei pe care le produce, determină un cerc vicios care poate întreţine procesul patogenic al enteropatiei. Acţiunea florei microbiene asupra procesului de digestie intraluminal, se exercită atît prin perturbarea mediului optim enzimatic, cît şi printr-o acţiunea asupra produselor care efectuează digestia. Acţiunea florei microbiene asupra sărurilor biliare se exercită printr-un proces de deconjugare, compromiţînd emulsionarea lipidelor şi constituirea micelilor, afectînd atît digestia cît şi absorbţia grăsimilor. Si în sfîrşit, mecanismul de consum competitiv de produşi biologici, de importanţă esenţială (aminoacizi, vit.B12, acid folic).

Endobiopsia mucoasei jejunale. Am avut rezultate pozitive în 96 % din cazuri, prelevînd 1-2 fragmente din mucoasa jejunală, sub formă de discuri cu diametru ce variază între 3-7 mm.Dintre complicaţiile majore,citate în literatură, - hemoragii,perforaţii, noi nu am înregistrat niciuna. Tabloul histopatologic este redat în tabelul VIII, din care reiese că, mucoasa jejunală îmbracă un aspect normal în 39 %, jejunita reprezintă aspectul histopatologic dominant în enteropatia aclorhidrică,fiind prezentă în 48 %.

Tabel VIII

Substratul histopatologic în enteropatia aclorhidrică

Substrat lezional	Nr. cazuri	%	Aclorhidrie cu sindrom diareic: 114 caz. Nr.cazuri	%	Aclorh.compensată: 33 caz. Nr.caz.	%
Mucoasă normală	57	39	32	28	25	76
Jejunită	71	48	67	59	4	12
Hiperplazie cel.calicif	14	1o	1o	9	4	12
Atrofie parţială	5	3	5	4	-	-

Total cazuri biopsiate = 147

De menţionat că şi în grupul celor 33 cazuri de aclorhidrie compensată, am întîlnit modificări minore, constînd în jejunită superficială la 12 % din cazuri, faţă de 48 % în aclorhidria cu sindrom diareic, ceea ce ne permite să afirmăm existenţa unei corelaţii între tabloul clinic enteral şi aspectul histopatologic.

Jejunita, aspectul histopatologic dominant, se caracterizează printr-un infiltrat limfoplasmocitar dens în toate straturile corionului, asociat adeseori cu edem, congestie sau fibroză, prin modificări ale parenchimului glandular, perturbarea arhitectonicei vilăzitare şi mai rar, prin fenomene de atrofie parţială sau subtotală a mucoasei jejunale. Dintre formele de jejunită, superficială, interstiţială profundă, şi difuză predomină aceasta din urmă, fiind prezentă în 21 %. Jejunita difuză se caracterizează prin prezenţa unui infiltrat limfoplasmocitar, interesînd corionul vilozitar şi interglandular, prin modificări de formă şi dimensiuni a vilozităţilor şi prin alterarea structurii glandulare. Jejunita superficială, prezentă în 14 %, se caracterizează printr-un proces inflamator limitat la corionul vilozitar, asociat cu edem sau congestie şi deformare vilozitară. Jejunita interstiţială profundă, prezentă în 12 %, este caracterizată prin prezenţa infiltratului limfoplasmocitar în corionul interstiţial profund, dilacerînd parenchimul glandular şi, asociat adesea cu fibroză.

Factorii care generează reacţia inflamatorie sînt neclari. Rolul populării bacteriene este foarte probabil. Nu există o ecuaţie între inflamaţia mucoasei jejunale şi popularea bacteriană, mucoasa jejunală fiind normală în 39 %.

Studiul histopatologic al mucoasei jejunale în anemia Biermer (17 cazuri) ne-a relevat, în general, modificări asemănătoare ca în enteropatia aclorhidrică. Ceea ce ni s-a părut caracteristic, l-a constituit aspectul de atrofie parţială sau subtotală, caracterizat prin reducerea vilozităţilor, scurtarea lor şi reducerea mitozelor.

Scanned with OKEN Scanner

C O N C L U Z I I

In urma cercetărilor noastre, privind problema aclorhidriei, legate de: incidenţă, substrat morfologic, interrelaţia aclorhidrie-anemie sideropenică, starea prebiermeriană, potenţialul carcinogen al gastritei atrofice aclorhidrice şi consecinţele patogenice ale aclorhidriei asupra digestiei şi absorbţiei, am ajuns la următoarele concluzii.

1. Utilizînd testul cu histamină, am găsit o incidenţă a aclorhidriei de 9,7 % la test submaximal şi 6,5 % la testul maximal cu histamină (Kay). Cercetarea aclorhidriei pe decade de vîrstă şi sex ne-a relevat o creştere progresivă a incidenţei odată cu vîrsta, de la 3,3 % la grupa 16-3o ani, la 34,4 % după vîrsta de 7o de ani, şi o predominanţă la femei - care variază după decadele de vîrstă între 54-73 %. Din asocierea mai frecventă a aclorhidriei cu alte boli, am reţinut o incidenţă maximă în cancerul gastric (79 %), care este sugestivă pentru potenţialul carcinogen al gastritei atrofice aclorhidrice.

2. Substratul morfologic al aclorhidriei, este reprezentat, în marea majoritate a cazurilor, de leziuni severe ale mucoasei gastrice. Nu există aclorhidrie la test maximal cu histamină, cu mucoasă gastrică normală. Leziunea histopatologică predominantă este reprezentată de gastrita atrofică (64 %). Gastrita superficială am întîlnit-o în 33 %, iar atrofia mucoasei gastrice numai în 3 %. Corelarea leziunilor histopatologice ale mucoasei gastrice cu vîrsta şi sexul, relevă o predominaţă a gastritei atrofice după vîrsta de 5o de ani (78 %) şi o incidenţă mai mare a gastritei superficiale la vîrstele tinere. Gastrita atrofică este mai frecventă la femei după vîrsta de 5o de ani (8o %). Aspectul histopatologic al mucoasei gastrice, corelat cu formele evolutive ale aclorhidriei, evidenţiază o frecvenţă mai mare a gastritei superficiale în formele asimptomatice ale aclorhidriei (54 %) şi o incidenţă crescută a gastritei atrofice în aclorhidria cu anemie sideropenică (65 %) şi în aclorhidria cu enteropatie (72 %).

3. Elementul morfologic fundamental, care trebuie urmărit, îl constituie modificarea structurii parenchimatoase şi, mai ales, aspectul de regenerare patologică a epiteliului şi structurii glandulare, reprezentat de transformarea metaplazică a mucoasei gastrice. Incidenţa de 15 % a metaplaziei intestinale în gastrita atrofică şi de 38 % în anemia Biermer, atrage atenţia asupra potenţialului carcinogen al acestora.

Scanned with OKEN Scanner

4. Aclorhidria reprezintă o stare precanceroasă. Starea precancerosă a aclorhidriei este susţinută de:-incidenţa crescută a cancerului gastric în rîndul familiilor de aclorhidrici(4,5%) şi ae biermerieni(13,4%); -incidenţa crescută a metaplaziei în cancerul gastric (38%), în gastrita atrofică cu polipoză (44%), în anemia Biermer (39%) şi 15% în gastrita atrofică "simplă"; -incidenţa crescută a cancerului gastric în gastrita atrofică (2,5%) şi 9% în anemia Biermer. Incidenţa progresivă a metaplaziei intestinale a mucoasei gastrice, în diferitele stadii evolutive ale procesului gastritic, reprezintă un indiciu de creştere a potenţialului carcinogen al acestora, odată cu transformarea metaplazică a mucoasei gastrice. Nu putem afirma dacă metaplazia intestinală reprezintă o etapă în evoluţia spre malignizare a acestor stări precanceroase. Dintre stările precanceroase,anemia Biermer prezintă un potenţial maxim de carcinogeneză, transformarea malignă ajungînd la 9 %. Nu există o relaţie între malignizare şi continuarea corectă a tratamentului cu vit. B12 sau nerespectarea lui; cancerul gastric fiind surprins în ambele situaţii. Depistarea acestor stări precanceroase, mai ales cînd sînt asociate cu transformarea metaplazică a mucoasei,impune o urmărire periodică - radiologică,endoscopică,histopatologică şi citologică - pentru a putea surprinde o eventuală malignizare în perioada utilă de intervenţie.

Ne-am permite sugestia înfiinţării unor centre de depistare precoce a cancerului gastric, care să funcţioneze pe lîngă spitalele judeţene, încadrate cu specialişti în acest domeniu (endoscopişti,radiologi,anatomopatologi) şi dotate cu aparatura necesară care să aibă în obiectiv urmărirea periodică a acestor stări precanceroase, în scopul reducerii mortalităţii prin cancerul gastric.

5. Interrelaţia aclorhidrie-anemie sideropenică este susţinută de:-incidenţa crescută a aclorhidriei în anemia sideropenică şi existenţa modificărilor histopatologice ale mucoasei gastrice în anemia sideropenică care ajung la 7o%. Anemia sideropenică cu aclorhidrie, în care nu se poate depista o cauză a carenţei de fier, aclorhidria rămînînd unica explicaţie, se întîlneşte rar (12%). Diagnosticul de anemie sideropenică "aclorhidrică" nu trebuie afirmat decît după excluderea minuţioasă a altei cauze, pentru ca nu cumva sub masca aşa-zisei anemii aclorhidrice, să evolueze o altă boală, care prin sîngerări repetate să determine modificări morfosecretorii ale mucoasei gastrice,aclorhidria reprezentînd doar un simptom al unei asemenea boli.

Scanned with OKEN Scanner

Modificările histopatologice ale mucoasei gastrice din anemia sideropenică sînt prezente în 7o%. Leziunea morfologică predominantă este reprezentată de gastrita atrofică (65%). Modificările morfosecretorii ale mucoasei gastrice din anemia sideropenică, odată instalate, persistă sau continuă să evolueze; ameliorarea secreţiei clorhidrice sau restaurarea structurii morfologice, reprezintă o raritate. Nu putem trage concluzii definitive asupra rolului acidului clorhidric în absorbţia fierului, dat fiind numărul redus de cazuri cercetate. Asocierea frecventă a enteropatiei cu anemia sideropenică din aclorhidrie, poate interfera în reducerea absorbţiei fierului, prin scăderea duratei de absorbţie, ca urmare a tranzitului accelerat din enteropatie.

6. Gastrita cronică aclorhidrică reprezintă o stare prebiermeriană - absorbţia vit.B12 fiind scăzută în 3o % din cazurile de gastrită atrofică şi atrofie gastrică. In atrofia gastrică, testul Schilling este patologic în 88 % din cazuri, situîndu-se sub 8%, iar în gastrita atrofică excreţia urinară a vit.B12 este scăzută (sub 8%) în 3o % din cazuri. Existenţa unor cazuri de gastrită atrofică cu reducerea absorbţiei vit.B12, în care am surprins instalarea tabloului hematologic de anemie Biermer, confirmă potenţialul biermerian al gastritei atrofice aclorhidrice. Studiul histologic al gastritei atrofice sau atrofiei gastrice cu test Schilling patologic, nu ne-a relevat vreo diferenţiere, faţă de aceleaşi tipuri evolutive ale gastritei din anemia Biermer, cu excepţia unei incidenţe mai mari a metaplaziei intestinale în anemia Biermer (39 %), faţă de numai 12 % în gastrita atrofică sau atrofia gastrică nebiermeriană. Instalarea anemiei Biermer este determinată de evoluţia progresivă a modificărilor histopatologice ale mucoasei gastrice. Reducerea secreţiei factorului intrinsec, în cursul procesului de atrofie a mucoasei gastrice, urmează instalării aclorhidriei, scăderea absorbţiei vit.B12 fiind prezentă în formele severe de gastrită atrofică. Existenţa cazurilor de anemie Biermer latente, în rîndul aclorhidricilor, impune depistarea sistematică a acestora şi instituirea profilactică a tratamentului cu vit.B12.

7. Aclorhidria reprezintă unul din factorii etiologici frecvent întîlniţi în cursul sindromului diareic cronic; sindromul diareic fiind prezent la 2o % din aclorhidrici. Afirmarea aclorhidriei, drept cauză a unui sindrom diareic cronic, trebuie să fie făcută în urma unei explorări minuţioase gastrointestinale, pentru ca, prin acceptarea cu uşurinţă a diagnosticului de dia-

ree aclorhidrică, să nu fie ignorată "de fapt", existența unei alte boli severe a tractusului gastro-intestinal.

Manifestările clinice din enteropatia aclorhidrică sînt reprezentate de sindromul diareic (2o %), sindromul dispeptic gastric (12 %), cheilozis și glosita eritematoasă (4,3%) și asocierea anemiei sideropenice în 5,6 %. Sindromul diareic este heterogen, inegal ca amplitudine și frecvență. Din punct de vedere evolutiv, enteropatia se caracterizează printr-o succesiune de perioade de agravare și de remisiune. Dintre testele de absorbție utilizate, am reținut modificări ale testului Schilling,care este patologic în 3o % din cazuri. Examenul radiologic relevă modificări de tranzit, manifestate prin accelerare jejuno-ileală globală în 5o % și accelerare jejunală proximală, cu încetinire distală în 34 % din cazurile cu aclorhidrie și sindrom diareic. Importanța examenului radiologic constă, în primul rînd, în excluderea unei alte boli care ar putea duce la un sindrom diareic cronic.

8. Factorul patogenic major din enteropatia aclorhidrică este reprezentat de popularea bacteriană gastro-jejunală. In condițiile de normoclorhidrie, jejunul este steril în 7o-75 % din cazuri,în rest prezentînd o floră microbiană săracă (O-10^4/ml suc jejunal). Incidența populării bacteriene jejunale, la aclorhidrici, este de 93 %, cu o densitate bacteriană ce variază între 10^4-10^{10}/ml suc jejunal. Densitatea florei microbiene jejunale variază cu forma clinică evolutivă a aclorhidriei, fiind mai mare în aclorhidria cu sindrom diareic (10^7-10^{10}) în 62 %, față de numai 22% în cazurile de aclorhidrie compensată. Popularea bacteriană jejunală în aclorhidrie este secundară dispariției barierei acide gastrice, infestarea realizîndu-se pe cale descendentă, în funcție de pH-ul sucului gastric. Rolul bactericid al acidului clorhidric este susținut de diferența de populare bacteriană jejunală în aclorhidrie, față de normoclorhidrie în care jejunul este practic steril. Mecanismul de acțiune al florei microbiene se exercită prin: perturbarea secreției și activității optime enzimatice, cu repercursiuni asupra digestiei și absorbției, prin antrenarea în consum competitiv de produși biologici esențiali și printr-o acțiune inflamatorie locală asupra mucoasei intestinale.

Nu există o suprapunere între popularea bacteriană și leziunile histopatologice ale mucoasei jejunale, aceasta fiind normală în 39 % din cazurile de enteropatie aclorhidrică. Severitatea sindromului enteral și a leziunilor mucoasei jejunale sînt în funcție, nu numai de densitatea populării bacteriene, ci și de

existenţa unor germeni cu patogenitate deosebită (stafilococ auriu,piocianic).

Rolul patogenetic al florei microbiene în enteropatia aclorhidrică este atestat şi de efectul spectacular al antibioterapiei asupra tabloului clinic enteral, a florei microbiene şi a leziunilor mucoasei jejunale.

9. Modificările lezionale ale mucoasei jejunale sînt prezente în 48 % din cazurile de enteropatie aclorhidrică. Există o relaţie între tabloul clinic enteral şi modificările histopatologice ale mucoasei, acestea fiind prezente doar în 12% în cazurile de aclorhidrie asimptomatică. Leziunea morfologică dominantă este reprezentată de jejunită (48 %). Dintre formele de jejunită - superficială, interstiţială profundă şi difuză, predomină aceasta din urmă,fiind prezentă în 21 %. Hiperplazia celulelor caliciforme însoţeşte adesea procesul de jejunită, dar, poate fi şi unica modificare morfologică în lo % din cazuri, conferind,enteropatiei aclorhidrice,o particularitate morfologică caracteristică.

Originea inflamatorie a modificărilor lezionale este susţinută de prezenţa concomitentă a unei populări bacteriene intense sau de existenţa unor germeni cu patogenitate deosebită, precum şi de reversibilitatea modificărilor după instituirea tratamentului cu antibiotice.

Asocierea frecventă a fenomenelor inflamatorii cu atrofia parţială sau subtotală a mucoasei jejunale,pledează pentru intervenţia procesului inflamator în geneza tulburărilor de regenerare a mucoasei. Existenţa cazurilor de atrofie a mucoasei jejunale în absenţa fenomenelor inflamatorii ar susţine ipoteza unei coafectări comune gastrointestinale, secundară unei infecţii difuze anterioare.

Particularitatea modificărilor histopatologice ale mucoasei jejunale în anemia Biermer, constă în predominanţa tulburărilor regenerative - manifestate prin reducerea mitozelor, atrofie parţială sau subtotală a mucoasei - şi reversibilitatea acestora după instituirea tratamentului cu vitamină B12.

Explorarea endobioptică a mucoasei intestinului subţire în aclorhidrie este utilă atît în precizarea existenţei şi a tipului de leziune, cît şi pentru depistarea, eventuală, a unei alte cauze care ar putea genera sindromul diareic.

Scanned with OKEN Scanner

lo. Potenţialul carcinogen al gastritei atrofice - substratul histopatologic obişnuit al aclorhidriei - atestat prin posibilităţile evolutive ale acesteia, spre transformare metaplazică a mucoasei gastrice, polipoză, anemie Biermer - stări precanceroase de necontestat - impune depistarea sistematică a aclorhidriei şi urmărirea periodică endoscopică, endobioptică, citologică şi radiologică, pentru a putea surprinde instalarea cancerului în stadiu util, încercînd astfel să depăşim etapa "braţelor încrucişate" în faţa cancerului gastric şi să contribuim, prin aceasta, la scăderea mortalităţii impresionante prin această boală.

Scanned with OKEN Scanner